



# 악성중피종의 병리학적 진단

## Pathological Diagnosis of Malignant Mesothelioma

정 순 희 | 연세원주의대 병리과 | Soon-Hee Jung, MD

Department of Pathology, Yonsei University Wonju College of Medicine

E-mail : soonheej@yonsei.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(5): 456 - 464

### Abstract

Malignant mesothelioma is a primary tumor of the serosal membranes, occurring in the pleura, peritoneum, pericardium, tunica vaginalis, and other related anatomical sites. It is well known that malignant mesothelioma may be a difficult tumor to diagnose pathologically. For the reliable diagnosis of mesothelioma, the adequate representative tissue samples are essential for the routine histology, histochemistry, electron microscopy, and immunohistochemical test. The main differential diagnosis includes metastatic adenocarcinomas or metastatic sarcomas, and even benign mesothelial diseases. As a practical diagnostic method for differential diagnosis of malignant mesothelioma, the immunohistochemistry using a panel of antibodies (positive and negative markers) is considered as the most valuable and useful tool. The use of at least 2 mesothelial markers and 2 or more epithelial markers is recommended, and a diagnostic panel including calretinin, Wilms tumor product 1, cytokeratin 5/6, carcinoembryonic antigen (CEA), and thyroid transcription factor (TTF)-1 could be helpful.

**Keywords:** Malignant mesothelioma; Pathologic diagnosis; Immunohistochemistry

**핵심용어:** 악성중피종; 병리학적 진단; 면역조직화학법

### 서론

석면노출과 관계가 깊은 것으로 알려진 악성중피종은 중피세포가 피복하는 장막에 발생하기 때문에 폐를 둘러싸고 있는 가슴막 뿐만 아니라 배막, 심장막과 질막(tunica vaginalis)에도 발생할 수 있다. 따라서 발병 요인과 기전은 비슷하지만 환자의 증상과 진료를 받는 임상과는 다양할 수 있다(1, 2). 악성중피종은 가슴막에 원발성으로 가장 많이 발생하는 종양으로 알려져 있지만, 우리나라에서 악성중피종은 여러 의학회에서 산발적으로 증례 보고를 하였을 뿐 정확한 발병률도 잘 알려져 있지 않다. 이는 악성중

피종의 발생률이 최근 증가 추세에 있지만 그동안 드물게 발생하였고 또한 병리학적 소견이 다양하여 진단에 많은 어려움이 있었기 때문이라고 생각한다. 병리학적 진단은 가슴막 삼출액/복수액이나 덩이의 세침흡인세포검체를 이용하여 시행하는 세포병리검사와 생검, 개흉폐생검, 부분절제 또는 폐가슴막전절제술에 의하여 얻은 조직병리검사를 통하여 이루어지고 있다. 악성중피종의 현미경 소견은 매우 다양하고 가슴막이나 배막으로 전이되는 암과의 감별이 어려워 일반염색 뿐만 아니라 특수 조직화학 염색, 면역조직화학염색과 전자현미경 검사의 소견을 종합하여야 가능한 경우가 많다. 세포병리검사는 진단이 가능한 경우도 있지만 조직병

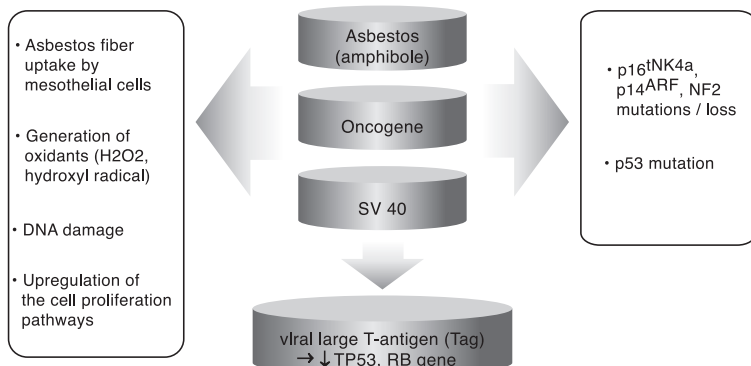


Figure 1. Pathogenesis of malignant mesothelioma.

리검사가 동반되어야 확진이 가능한 경우가 많고, 전자현미경검사는 대부분의 환자에서 조직병리검사를 위하여 생검을 하여 전자현미경검사까지 하는 경우는 극히 드물고, 최근 다양한 항체의 개발로 면역조직화학염색만으로 확진이 가능한 경우가 많으므로 본 특집에서는 면역조직화학염색에 의한 진단방법에 대하여 소개하기로 한다. 지난 20여 년 동안 악성중피종의 병리학적 진단에 대한 많은 연구와 발전이 있었지만 아직도 한 가지 검사로 악성중피종 세포를 찾아낼 수 있는 방법은 없다. 또한 정확한 진단은 환자의 치료 및 예후 추정에 매우 중요하기 때문에 병리학적 진단 소견 외에 임상 및 영상의학 소견을 종합하여 진단하는 것이 바람직하다. 이런 가운데 한국산업안전공단 산업안전보건연구원에서 대한병리학회 심폐병리연구회에 한국의 악성중피종 감시체계구축에 대한 연구가 의뢰되어서 지난 8년간 7회에 걸쳐서 병리학적으로 진단되었던 악성중피종의 증례에 대하여 고찰할 수 있는 기회를 가질 수 있었다. 이에 악성중피종(diffuse malignant mesothelioma)의 병리학적 소견, 진단 방법과 함께 감별진단 및 우리나라 악성중피종의 병리학적 특징에 대하여 소개하고자 한다.

## 악성중피종의 병리학적 소견

### 1. 원인과 발생기전(Figure 1)

#### (1) 석면

석면이 악성중피종을 유발하는 정확한 기전은 잘 알려져

지 않았지만, 중피세포에 의하여 석면섬유가 흡수되면 석면섬유나 염증세포에 의하여 유리된 산소유리기( $H_2O_2$ , hydroxyl radical)에 의하여 세포분열의 염색체 분리를 방해하여 발생하는 유전자의 변이에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 악성중피종 발생과 관련이 있는 것으로 알려진 석면의 종류는 chrysotile보다는 amphibole (amosite and crocidolite) 유형이 더 강력한 것으로 알려져 있고, crocidolite가 amosite 보다 위험한 것으로 알려져 있다(3).

#### (2) SV40

Simian monkey virus 40 (SV40)이 1954년부터 1963년 사이에 사용되었던 일부 polio vaccine에 오염이 되어서 악성중피종을 비롯한 인체의 여러 암종의 발생과 연관이 있는 것으로 알려졌는데, highly oncogenic DNA virus인 SV40이 인체 중피세포의 DNA strand breaks을 초래하고 viral large T-antigen (Tag)이 tumor suppressor gene인 TP53과 RB gene의 기능을 억제하여 암 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다(4).

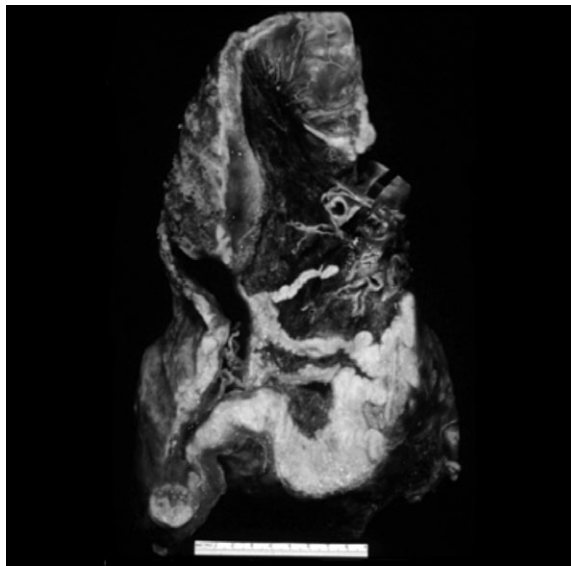
#### (3) 암유전자

악성중피종에서 p53 mutation은 드물지만, p16INK4a, p14ARF, NF2 mutation/loss는 자주 관찰된다.

## 2. 육안 소견

가슴막의 악성중피종은 초기에는 벽측 또는 장측 흉막 위에 여러 개의 작은 결절로 나타나지만, 진행이 되면서 결절이 서로 융합하여 가슴막을 두껍게 둘러싸면서 폐를 압박하게 된다. 이어서 폐의 엽사이틈새를 따라서 폐로 침윤하고, 주변 조직으로도 침범한다(Figure 2). 배막의 악성중피종도 보통 벽측 또는 장측 배막 위에 여러 개의 결절이나 판을 형성하면서 성장하고 배막에 심한 유착 소견을 동반하여 창자사이막의 위축을 초래한다.

이와 같은 악성중피종의 특징적인 성장 소견 때문에 육안 소견만으로 진단이 가능할 수도 있지만 전이암종 중에서 악



**Figure 2.** Gross findings of malignant mesothelioma showing diffuse thickening of the pleura and encasing the lung with compression of residual lung tissues.

성중피종과 유사한 성장 소견을 보이는 경우를 pseudomesotheliomatous carcinoma라고 하는데 이러한 경우에는 면역조직화학염색을 동반한 조직병리검사를 통해서만이 감별이 가능하다. 가슴막의 pseudomesotheliomatous carcinoma는 약 6% 정도로 드물게 발생한다. 이들 중 대부분(70%)은 폐의 원발성 썸암종으로 폐실질의 종괴는 뚜렷하지 않고 가슴막을 따라서 악성중피종과 유사하게 두꺼운 층판을 이루면서 성장하여 영상의학 소견이나 육안 소견은 악성중피종을 생각할 수 있었지만 조직병리검사에서 폐의 썸암종으로 확인이 되었다. 그 외에 전이된 방광의 이행세포암종, 신세포암, 췌장의 썸암종, 전립선 썸암종, 귀밑썸기원의 편평세포암종도 악성중피종과 유사한 성장 소견을 나타내어 pseudomesotheliomatous carcinoma로 생각하였다(6, 7).

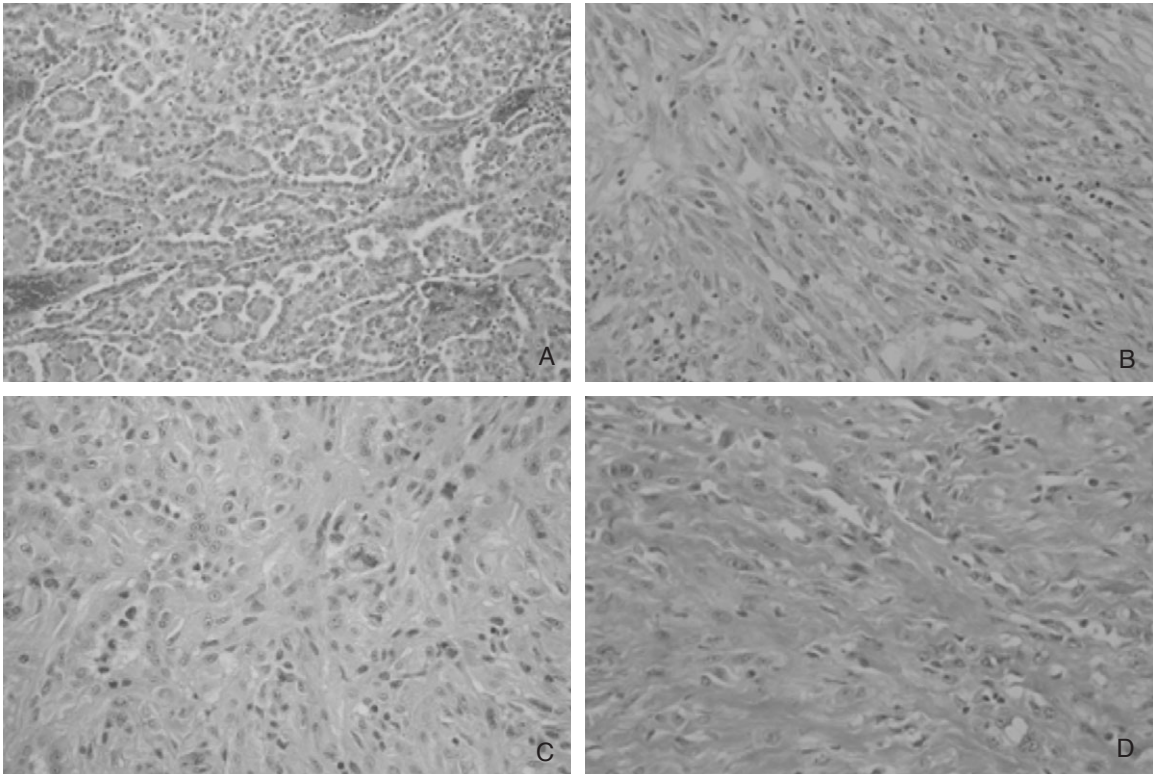
### 3. 조직학적 소견과 감별진단

악성중피종은 매우 다양한 조직학적 소견을 보이기 때문에 진단에 어려움을 초래한다. 그러나 WHO에서는 현미경 소견이 다양하여 악성중피종이라고 진단하는데 어려움이 있을지라도 환자의 예후에 영향을 미치지 않는다면 상피모양

(epithelioid), 육종모양(sarcomatoid), 결합조직형성(desmoplastic), 이상성(biphasic) 중피종으로 단순하게 분류할 것을 권고하고 있다(5). 하지만 드문 유형으로 림프조직구모양(lymphohistiocytoid), 작은 세포형(small cell type), 탈락막모양(deciduoid) 중피종이 보고되고 있다(1, 2).

상피모양 악성중피종(Figure 3A)은 악성중피종의 70~80%로 가장 많은 유형인데(1, 2, 5), 암세포가 대롱이나 유두모양(tubulopapillary), 샘낭모양(adnoid cystic) 또는 고형성(solid) 성장을 하기 때문에 전이된 썸암종과의 감별이 가장 문제가 된다. 초기에는 중피세포의 반응성 증식과 감별이 필요한데, 검사에 의뢰된 조직이 크면 기질 내에 침윤 소견이 있을 경우 악성중피종으로 진단하는데 도움이 된다. 그러나 세포검체이거나 생검에 의하여 작은 조직인 경우 현미경 소견만으로 감별하는 것은 한계가 있기 때문에 임상 및 영상의학적 소견과 함께 면역조직화학염색에 의하여 감별진단에 도움을 받을 수 있다. 악성중피종은 반응성 증식에 비하여 epithelial membrane antigen (EMA)에 강한 양성 반응을 나타내고 p53 발현이 더 높은 반면, desmin 발현은 반응성 증식에서 더 높다(Table 1)(8~11).

가슴막으로 전이된 암종, 특히 전이된 썸암종과의 감별진단은 실제적으로 가장 많이 경험하게 되는 어려움인데 썸구조를 형성하는 공통적인 소견 때문에 일반 H&E 염색만으로 진단이 어려운 경우 조직화학염색이나 면역조직화학염색을 하여 진단에 도움을 받을 수 있다. Diastase periodic acid-Schiff (D-PAS) 염색을 하여 암세포의 세포질 내에 점액성분을 가지고 있으면 전이된 썸암종으로 생각하고, 암세포가 아닌 기질 내에 히알루론산에 대한 alcian blue 염색에 양성이면 중피종으로 생각할 수 있지만 그 결과의 한계성 때문에 면역조직화학염색을 하여 확진에 도움을 받는다. King 등(12)은 출판된 88편의 연구논문을 비교 검토하여 악성중피종과 전이된 폐의 썸암종에 양성 반응을 나타내는 항체의 민감도와 특이성을 정리하였는데(Table 2, 3), 실제로 진단에 이러한 항체를 모두 사용하지는 못하고 이들 중에서 선택하여 활용하고 있다. 보통 가장 많이 사용하는 항체는 중피종에 양성인 calretinin, CK5/6, Wilms tumor product-1 (WT-1)과 썸암종에 양성이지만 중피종에 음성인



**Figure 3.** Histopathologic subtype of diffuse malignant mesothelioma (H & E stain). (A) Epithelioid type (x100), (B) Sarcomatoid type (x200), (C) Biphasic type (x200), (D) Desmoplastic type (x200).

**Table 1.** Immunohistochemistry for the distinction between benign mesothelial reactions and malignant mesothelioma\* (11)

Antibody	Benign atypical mesothelial proliferations	Malignant mesothelioma
Cytokeratin AE1/AE3	+/-	+++
EMA	+/-	+++
p53	+/-	+++
Desmin	+++	+/-

\* +/- indicates present in some tumor cells; +++, present in most tumor cells; and EMA, epithelial membrane antigen.

carcinoembryonic antigen (CEA), CD15에 더하여 폐의 샘암종에 양성인 Thyroid transcription factor (TTF)-1을 시행하여 결과를 종합 판단하여 진단한다(8, 10).

폐 이외의 다른 장기에서 전이된 암종이 악성중피종과 비슷한 육안 성장조건을 보일 때 진단을 위하여 사용하는 항체 중 조심해야 할 것이 있는데, D2-40는 상피모양 악성중

피종에서 종양의 세포막에 강한 양성 반응을 나타내어 악성중피종 진단에 이용하고 있지만, 이 항체는 난소의 장액 샘암종(13), 상피모양 윤활막육종과 혈관육종(14)에서도 양성 반응을 나타내기 때문에 복막의 악성중피종을 진단할 때 임상 소견을 참조하여 진단하

여야 한다. 또한 mesothelin은 처음에 중피종 표지자로 특이성이 높은 것으로 생각하였지만 이후 폐, 난소, 췌장, 자궁내막, 위, 대장의 샘암종과 담관암종에서도 양성 반응을 나타내는 것을 알게 되었다(15, 16). 또한 상피모양 악성중피종 가운데 투명세포로 이루어진 경우 전이된 신세포암과 감별이 필요하여 면역조직화학염색 항체로 신세포암의 표지자

**Table 2.** Antibodies usually positive in epithelioid malignant mesothelioma (12)

Antibody	Sensitivity (%)	Speicificity (%)
Cytokeratin (CK)5/6	83	85
Calretinin	82	85
HBME 1	85	43
Thrombomodulin	61	80
N-cadherin	78	84
Wilms tumor product-1	77	96

**Table 3.** Antibodies usually positive in pulmonary adenocarcinoma metastatic to the pleura (12)

Antibody	Sensitivity (%)	Speicificity (%)
Carcinoembryonic antigen	83	95
Ber-EP4	80	90
B72.3	80	93
CD15	72	93
MOC-31	93	93
E-cadherin	86	82
Thyroid transcription factor-1	72	100
Lewis <sup>x</sup> (BG8 clone)	93	93

로 이용되는 CD10의 염색 결과를 중요하게 생각하는데, CD10은 악성중피종의 54%에서 양성 반응을 나타내었고, 신세포암 표지자도 악성중피종의 26%에서 양성 반응을 보였기 때문에 면역조직화학염색 결과를 판단할 때 주의하여야 한다(17). 유방에서 전이된 암종은 임상 소견과 유방암종의 특징적인 조직 소견 및 관내에 PAS 양성 물질이 관찰되는 점도 악성중피종과 감별진단시 도움이 되지만 에스트로젠이나 프로게스테론과 같은 호르몬 수용체에 대한 면역조직화학염색에서 악성중피종은 음성 반응을 나타내고 유방암종은 CK5/6와 calretinin에 음성인 점도 감별에 도움이 된다(18, 19). 면역조직화학염색 결과가 조직학적 소견과 일치되지 않을 때 전자현미경검사는 상피모양 악성중피종과 전이 샘암종을 감별하는데 진단적인 역할을 할 수 있다. 상피모양 악성중피종 세포는 세포 표면에 길고 가늘며 구불구불한 미세융모가 다수 관찰되는데 비하여 전이 샘암종의 세포 표면에서 관찰되는 미세융모는 당질층으로 덮혀 있고 짧고 불규칙하면서 세포질 내에 잔가지를 가지고 있다(2).

육종모양 악성중피종(Figure 3B)은 영상의학 및 육안 소

견이 악성중피종의 특징적인 성장을 나타내면서 방추형을 한 악성세포가 다발을 형성하거나 성장 양식이 없이 아무렇게나 증식을 하여 섬유육종과 비슷한 소견을 보이거나 악성 섬유조직구종, 골육종, 연골육종과 비슷한 부위가 관찰될 수 있다. 따라서 윤�활막육종과 같은 원발성 혹은 전이된 육종이나 육종모양 암종과 감별이 필요하다. 그러나 육종모양 악성중피종은 조직학적 소견뿐만 아니라 중피종의 표지자인 calretinin, CK5/6, WT-1에도 20% 이하의 낮은 양성률을 나타내기 때문에 진단이 매우 어렵다(14, 20, 21). 광범위 CK (AE1/AE3)가 육종모양 악성중피종의 진단에 도움이 되는데, 육종모양 악성중피종의 70%에서 양성 반응을 나타내지만, 이 항체가 육종에서 17%, 그리고 육종모양 암종에서 90% 양성 반응을 나타내기 때문에 면역조직화학염색에 의한 진단과 감별진단에는

한계가 있다. 따라서 생검에 의한 조직병리검사에서 현미경소견과 면역조직화학염색 결과만으로 육종모양 악성중피종을 진단하는 것은 어려우므로, 반드시 영상의학 또는 육안소견에서 폐나 다른 장기의 원발성 종양이 없이 가슴막이나 배막에 국소 종괴를 형성하지 않고 미만성으로 성장하는 종양인지 확인한 후 진단하는 것이 도움이 된다(20).

이상성 악성중피종(Figure 3C)은 상피 모양의 종양과 육종 모양의 종양이 혼합되어 나타나는 특징을 갖고 있는데, 육안적으로 특징적인 악성중피종의 성장 소견을 가진 종양이 이러한 현미경 소견을 나타내면 진단이 어렵지 않을 수 있다. 따라서 악성중피종 표지자인 calretinin, CK5/6, WT-1 등에 대한 양성 반응을 관찰하고, CEA에 음성이라면 육안소견, 조직학적 소견, 면역조직화학 소견을 종합하여 확인할 수 있다. 조직학적 소견만으로 가슴막의 원발성 또는 전이된 윤�활막육종과 감별이 필요할 수 있으나 윤�활막육종은 국소 종괴를 형성하는 것이 이상성 악성중피종과 감별이 가장 중요한 차이점이 될 수 있다. 윤�활막육종의 진단에 사용하는 CD99에 대한 면역조직화학염색은 악성중피종의 반수



에서 양성 반응을 나타낼 수 있으므로 주의를 해야 하고 (22), 악성중피종도 드물게 국소 종괴를 형성할 수도 있으므로 흉막의 윤활막육종은 염색체전위 t (X; 18)를 검사하여 확진하는 것이 바람직하다(23).

결합조직형성 악성중피종(Figure 3D)은 진한 아교질성 기질 사이에 비정형세포가 드물게 특별한 형태 없이 흩어져 있는 것이 특징인데, 종양 전체의 최소 50%가 이런 소견을 보일 때 결합조직형성 악성중피종으로 진단한다. 대부분 육종모양 중피종과 혼재되어 있지만, 때로 이상성 혹은 상피모양 악성중피종과 함께 관찰되기도 한다(2). 발생 빈도는 전체 악성중피종의 5~10%로 드문 유형이다(24). 결합조직형성 중피종은 병리검사조직이 충분하면 전형적인 악성중피종 부분이 있을 경우 진단에 어려움이 없을 수도 있지만, 생검을 통하여 조직의 양이 적으면 기질성 가슴막염이나 양성 반응성 섬유화와 감별이 어렵다. 조직학적으로 염증 반응이 없는 허혈성괴사, 주변 지방조직, 근육 또는 폐로 침윤하는 소견이 있거나 전이가 있으면 악성중피종이라고 할 수 있다(24, 25). 그러나 흉막염이나 양성 반응성 섬유화에서도 중피세포가 섬유조직 내에 포착(entrapment)되면 침윤 소견과 비슷하여 혼동할 수 있다. 조직학적으로 양성 반응성 섬유화인 경우 층의 배열 상태가 있어서 흉막 표면쪽은 중피세포의 증식이 있고 흉막 아래쪽 결합조직 부분은 섬유조직만 있는 소견인 반면, 결합조직형성 악성중피종의 경우 치밀한 기질 사이에서 종양세포가 전 층에 걸쳐서 관찰되는 점이 차이점이다. 이렇게 종양세포의 세포 밀도가 낮아서 종양세포가 진한 아교질성 기질 사이에 드물게 있거나 주변 지방조직으로 침윤하면 종양세포의 확인이 필요한데, CK에 대한 면역조직화학염색을 시행하면 진단에 도움이 된다(8, 26).

### 악성중피종의 면역조직화학적 진단

다양한 조직학적 소견을 나타낼 수 있는 악성중피종의 진단에 면역조직화학염색은 이제 필수적인 진단방법이 되었다. 악성중피종의 조직학적 분류에 따른 감별진단에 이용하는 항체에 대하여 이미 설명하였기 때문에 여기서는 항체의 종류와 항체 선택의 기준안에 대하여 소개하고자 한다.

악성중피종의 양성 표지자는 calretinin, cytokeratin 5/6, Wilms tumor product 1 (WT1), D2-40, podoplanin, mesothelin, thrombomodulin, HBME-1이 주로 사용되었고, 그 외 항체로 syndecan-1, syndecan-2, neural cell adhesion molecule (NCAM), CD44s (cell surface receptor for hyaluronic acid), N-cadherin 등이 있다(27, 28). 이렇게 많은 항체가 이용되고 있지만 어떤 항체도 민감도와 특이성이 100%인 것은 없다. 따라서 한 가지 항체를 선택하여 악성중피종을 진단하는 것은 아직까지 어렵다. 최근 근육세포에 존재하는 세포뼈대관련 단백질인 H-caldesmon이 소개되었는데, 악성중피종의 97%가 세포질에 미만성 강양성 반응을 보인 반면 폐의 샘암종에 음성 이어서(29) 관심이 모아지고 있지만, 앞으로 더 연구되어야 그 결과에 대하여 판단할 수 있을 것이다.

악성중피종의 음성 표지자이면서 전이 (샘)암종에 양성 표지자는 CEA, MOC-31, B72.3, Ber-EP4, CD15 (Leu M1), BG-8, Ber-EP4, CA 19-9, E-cadherin, MUC4, CK20 등이 있다. 그 외에 가슴막이나 배막으로 전이한 암종의 원발 장기를 알기 위하여 이용하는 항체로 TTF-1과 surfactant apoprotein A는 폐의 샘암종 표지자로, CD10과 renal cell carcinoma marker는 신세포암의 표지자로 이용된다(27, 28).

악성중피종 진단을 위하여 이와 같이 많은 종류의 항체를 모두 이용할 수는 없기 때문에 진단적 가치 및 경제적인 효율성을 고려하여 면역조직화학염색의 항체 패널 이용에 대한 권고안을 제시하고 있는데, 여러 제안 중 최근 가장 많이 받아들여지고 있는 권고안은 악성중피종의 양성 표지자를 두 개, 악성중피종 음성 표지자이면서 샘암종에 양성 표지자 두 개를 선택하여 사용하는 것이다(10, 16, 27, 28). 그러나 Yaziji 등(30)은 세 개의 표지자로 calretinin, BG8, MOC-31을 선택하여 상피모양 악성중피종과 전이 샘암종을 감별하는데 96%의 민감도와 특이성이 있다고 권고하고 있으며, King 등(11)은 CEA, MOC-31, TTF-1, BG8, CK5/6, WT-1, HBME-1의 선택으로 악성중피종 진단에 가장 좋은 민감도와 특이성을 볼 수 있었다고 보고하였다. 하지만 면역조직화학염색 결과는 한계성이 있기 때문에 슬라

이드를 판독할 때 임상 소견이나 영상의학 소견을 참고하면서 주의 깊게 진단하여야 한다고 생각한다.

## 우리나라 악성중피종의 병리학적 소견

2000년도부터 한국산업안전공단 산업안전보건연구원의 연구사업으로 대한병리학회원, 특별히 심폐병리연구회원들의 참여와 도움으로 구축된 한국의 악성중피종 감시체계에서 보고된 중례 중 슬라이드 재검토가 가능하였던 337예의 악성중피종을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

악성중피종 환자를 처음 진단한 임상과는 확인이 가능했던 261예 중 53%의 환자가 흉부외과(71예)와 호흡기내과(67예)에서 진단을 받았지만, 혈액종양내과(39예), 외과(22예), 산부인과(13예), 소화기내과(9예), 일반내과(40예)에서도 진단을 받아서 환자가 처음 진단받은 임상과가 매우 다양함을 알 수 있었다. 이는 악성중피종이 가슴막뿐만 아니라 배막과 다른 장막에도 발생하기 때문에 다양한 임상 증상 발현에 따른 것으로 생각한다. 병리검사를 위하여 시행한 진단방법은 확인이 가능하였던 321예 중 58%가 생검(187예)에 의하여 진단되었고, 부분절제(77예)와 폐가슴막 전절제술(48예) 후 진단되기도 하였지만, 세포검사(9예)나 자문(3예)에 의하여 진단된 경우도 있었다. 따라서 생검에 의한 조직병리검사인 경우에는 조직의 양이 적어서 확진을 하는데 어려움이 많았고, 악성중피종의 아형을 분류하는 것이 불가능한 경우도 있었다. 발생 장기는 가슴막이 337예 중 242예(72%)였고, 배막이 75예(22%), 심장막이 12예(4%)였으며 그 외 부고환, 고환주위, 척추에 발생한 경우도 있었다. 악성중피종의 조직학적 아형은 337예 중 82예가 생검된 조직의 양이 적어서 분류 불가능하였고, 분류가 가능하였던 255예 중 175예(67%)가 상피모양 악성중피종, 39예(16%)가 이상성 악성중피종, 25예(10%)가 육종모양 악성중피종, 16예(6%)가 결합조직형성 악성중피종이었다. 면역조직화학염색은 기관마다 다르기 때문에 파악하기 어려웠지만 악성중피종 양성 표지자로 가장 많이 시행하였던 항체인 calretinin은 210예 중 190예에서 양성 반응을 나타내어 90.04%의 민감도를 나타내었고, 전이 샘암종 표지자이면서

악성중피종 음성 표지자로 사용되는 CEA는 172예 중 164예가 음성 반응을 나타내어 95.34%의 특이성을 나타내었다.

## 결 론

악성중피종은 다양한 조직학적 소견을 가질 수 있고, 전이 암종이나 육종과 감별이 필요하여 병리학적으로 진단이 어려운 종양이다. 세포병리검사와 조직병리검사를 통하여 병리진단이 가능하지만, 세포병리검사는 한계성이 있기 때문에 조직병리검사를 통하여 진단하게 된다. 일반 염색을 통한 조직학적 진단 시 감별진단이 필요하게 되면 조직화학염색, 면역조직화학염색, 전자현미경검사로 보조적인 도움을 받을 수 있는데, 최근 악성중피종 표지자로 많은 항체가 개발되면서 면역조직화학염색이 악성중피종 진단에 필수적인 진단방법이 되었다. 확진을 위하여 두 개의 악성중피종 양성 표지자와 두 개의 악성중피종 음성 표지자를 이용하도록 권고하고 있는데, 유용하게 사용하는 표지자는 calretinin, Wilms tumor product 1, cytokeratin 5/6, CEA, TTF-1 등이 있다.

## 참고문헌

1. King JE, Galateau-Salle F, Hasleton PS. Histopathology of malignant mesothelioma. In: O'Byrne K, Rusch V, eds. Malignant pleural mesothelioma. 1st ed. New York: Oxford, 2006: 61-103.
2. Galateau-Salle F, ed. Pathology of malignant mesothelioma. 1st ed. London: Springer-Verlag, 2006: 50-182.
3. Ramos-Nino ME, Martinelli M, Scapoli L, Mossman BT. Asbestos-induced mesothelioma. In: Pass HI, Vogelzang NJ, Carbone M, eds. Malignant mesothelioma. 1st ed. New York: Springer Science + Business Media, 2005: 21-33.
4. Bocchetta M, Di Resta I, Powers A. Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 10214-10219.
5. Churg A, Inai K, Samet JM, Roggli V, Praet M, Weill H, Galateau-Salle F, Ordóñez NG, Rusch V, Cagle PT, Hammar SP, Colby TV, Gibbs AR, Testa JR, Vogt P, Hasleton PS, Gazdar AF, Brambilla E, Henderson DW, Saracci R, Travis WD, Vignaud JM, Pugatch R. Mesothelioma in Tumours of the pleura. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK,

- Harris CC, eds. WHO classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 1st ed. Lyon: IARC Press, 2004: 128-136.
6. Attanoos RL, Gibbs AR. 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura: a 10-year analysis of cases from the environmental lung disease research group, Cardiff. *Histopathol* 2003; 43: 444-452.
  7. Koss MN, Fleming M, Przygodzki RM, Sherrod A, Travis W, Hochholzer L. Adenocarcinoma simulating mesothelioma: A clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2: 93-102.
  8. Addis B, Roche H. Problems in mesothelioma diagnosis. *Histopathol* 2008; 54: 55-68.
  9. Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathol* 2003; 43: 231-238.
  10. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 397-401.
  11. King JE, Thatcher N, Pickering CAC, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systemic review of published reports. *Histopathol* 2006; 49: 561-588.
  12. King JE, Thatcher N, Pickering CAC, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systemic analysis using publishing data. *Histopathol* 2006; 48: 223-232.
  13. Chu AY, Litzky LA, Pasha TL, Acs G, Zhang PJ. Utility of D2-40, a novel mesothelial marker, in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 2005; 18: 105-110.
  14. Ordóñez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2005; 36: 372-380.
  15. Ordóñez NG. Value of mesothelin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Mod Pathol* 2003; 16: 192-197.
  16. Ordóñez NG. Application of mesothelin immunostaining in tumor diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1418-1428.
  17. Butnor KJ, Nicholson AG, Allred DC, Zander DS, Henderson DW, Barrios R, Haque AK, Allen TC, Killen DE, Cagle PT. Expression of renal cell carcinoma-associated markers erythropoietin, CD10, and renal cell carcinoma marker in diffuse malignant mesothelioma and metastatic renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 823-827.
  18. Comin CE, Saieva C, Masserini L. h-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1139-1148.
  19. Barnetson RJ, Burnett RA, Downie I, Harper CM, Roberts F. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 67-76.
  20. Lucas DR, Pass HI, Madan SK, Adsay NV, Wali A, Tabaczka P, Lonardo F. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathol* 2003; 42: 270-279.
  21. Ordóñez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis for epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol* 2007; 38: 1-16.
  22. Stevenson AJ, Chatten J, Bertoni F, Miettinen M. CD99 (p30/32MIC2) Neuroectodermal/Ewing's sarcoma antigen as an immunohistochemical marker: review of more than 600 tumors and the literature experience. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 231-240.
  23. Amary MF, Berisha F, Bernadi FC, Herbert A, James M, Reis-Filho JS, Fisher C, Nicholson AG, Tirabosco R, Diss TC, Flanagan AM. Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcomas. *Mod Pathol* 2007; 20: 482-496.
  24. Corson J. Pathology of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 447-460.
  25. Cagle PT, Brown RW, Leibowitz RM. P53 immunostaining in the differentiation of reactive processes from malignancy in pleural biopsy specimens. *Hum Pathol* 1994; 25: 443-448.
  26. Cagle PT, Churg A. Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1421-1427.
  27. Ordóñez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1407-1414.
  28. Suster S, Moran C. Applications and limitations of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 316-329.
  29. Comin CE, Dini S, Novelli, Santi R, Asirelli G, Messerini L. H-caldesmon, a useful positive marker in the diagnosis of pleural malignant mesothelioma, epithelioid type. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 463-469.
  30. Yaziji H, Battifora H, Barry TS, Hwang HC, Bacchi CE, McIntosh MW, Kussick SJ, Gown AM. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod Pathol* 2006; 19: 514-523.



## Peer Reviewers' Commentary

악성종피종은 석면노출과 관계가 깊은 종양으로서 최근 한국인에서 발생률이 증가 추세에 있다. 이에 따라 대한병리학회 심폐병리연구회가 한국인의 악성종피종 감시체계 구축을 위해 지난 8년간 병리학적으로 진단된 악성종피종 증례들(337예)을 전국적으로 모아 분석한 바 있었다. 이 논문에서는 증례 분석 결과와 함께 악성종피종의 발생부위 및 병리학적 소견에 대한 고찰, 악성종피종 진단에 필수적인 면역조직화학염색 표지자들의 효용성 등을 상세하게 비교 분석하면서 진단적 가치 및 경제적 효율성을 고려한 항체 패널 이용에 대한 권고안을 제시하였다. 또한 국내 악성종피종 감시보고 체계의 현황과, 악성종피종의 조직 유형을 분석한 결과를 제시함으로써 향후 악성종피종 진단과 감시체계 활동에 필요한 중요한 정보를 제공한 가치 있는 논문으로 생각한다. 최근 식품, 의약품 등을 포함한 인체 유해 환경 요인과 관련하여, 의학계 및 사회적으로 비상한 관심을 보이는 석면노출과 관련하여 석면 분진의 장기 노출에 의해 야기되는 악성 종피종의 정확한 병리학적 진단과 악성종피종 발생 현황에 대해 고찰한 이 논문은 매우 시의적절한 것으로 평가 된다.

[정리: 편집위원회]

## 자율학습 2009년 4월호 (통증을 유발하는 골다공증성 척추골절의 최소 침습적 치료) 정답

- |      |       |
|------|-------|
| 1. ④ | 6. ②  |
| 2. ② | 7. ④  |
| 3. ③ | 8. ④  |
| 4. ① | 9. ①  |
| 5. ③ | 10. ③ |